TABLETTEN ENTHALTEND ENROFLOXACIN UND GESCHMACK- UND/ODER AROMASTOFFE

Die vorliegende Erfindung betrifft Tabletten für Tiere, die Enrofloxacin sowie Geschmacksund/oder Aromastoffe enthalten.

Die Verabreichung von Tabletten an Tiere ist problematisch, da diese für die Tiere ohne jede Attraktivität sind und von ihnen in der Regel nur unfreiwillig aufgenommen werden. Üblicherweise müssen die Tabletten in Futter verpackt werden, um sie zu applizieren. Hierbei ist nicht immer garantiert, dass die Arznei vollständig und damit in der richtigen Dosierung appliziert werden kann. Auch das Freisetzungsprofil des Arzneimittels kann sich bei der Gabe im Futter ändern.

Es ist im Prinzip bereits bekannt, dass die Palatabilität durch Zugabe geeigneter Aromen und/oder Geschmacksstoffe gesteigert werden kann. Allerdings werden durch diesen Zusatz die mechanischen Eigenschaften der Tabletten häufig in einem in der Praxis nicht akzeptablen Maß verschlechtert.

Es besteht daher Bedarf an gut palatablen Tabletten mit akzeptablen mechanischen Eigenschaften.

Die Erfindung betrifft:

. 15 Tabletten enthaltend:

10

20 bis 45 Gew. % Enrofloxacin

18 bis 35 Gew. % Lactose

5 bis 10 Gew. % Mikrokristalline Cellulose und

5 bis 20 Gew. % Fleischaroma.

20 Die Angaben in Gewichtsprozent sind bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Enrofloxacin wird eingesetzt in einer Menge von 20 bis 45 Gew. %, bevorzugt 23 bis 42 Gew. %.

Enrofloxacin trägt die systematische Bezeichnung 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-3-chinolincarbonsäure und hat die folgende Strukturformel:

Erfindungsgemäß kann Enrofloxacin auch in Form seiner pharmazeutisch verwendbaren Salze und Hydrate eingesetzt werden.

Als Salze kommen pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze und basische Salze in Frage.

Als pharmazeutisch verwendbare Salze sind beispielsweise die Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Bernsteinsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, 4-Toluolsulfonsäure, Galacturonsäure, Gluconsäure, Embonsäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure zu verstehen. Ferner lässt sich Enrofloxacin auch an saure oder basische Ionenaustauscher binden. Als pharmazeutisch verwendbare basische Salze seien die Alkalisalze, beispielsweise die Natrium- oder Kaliumsalze, die Erdalkalisalze, beispielsweise die Magnesium-, oder Calciumsalze; die Zinksalze, die Silbersalze und die Guanidiniumsalze genannt.

Unter Hydrate werden sowohl die Hydrate des Enrofloxacins selbst als auch die Hydrate seiner Salze verstanden.

Lactose ist ein handelsüblicher Arzneimittelhilfsstoff, der in verschiedenen Formen erhältlich ist, z.B. sprühgetrocknet oder als wasserfreie Lactose. Bevorzugt wird erfindungsgemäß Lactose-Monohydrat eingesetzt (z.B. Milchzucker fein der Fa. DMV International). Die erfindungsgemäßen Tabletten enthalten 18 bis 35 Gew. % Lactose, bevorzugt 19 bis 30 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Mikrokristalline Cellulose ist ein handelsüblicher Arzneimittelhilfsstoff (z. B. Avicel® PH 101 der Fa. FMC). Die erfindungsgemäßen Tabletten enthalten 5 bis 10 Gew. %, bevorzugt 5,5 bis 8 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Als Fleischaroma sind Trockenleberpulver aus Rind, Geflügel, Schaf oder Schwein bevorzugt aus Geflügel und Schwein, sowie andere Aromenzubereitungen geeignet. Ganz besonders geeignet sind die unter den Bezeichnungen Artificial Beef Flavor und BAYOPAL® im Handel befindlichen Aromen der Firmen Pharma Chemie (Artificial Beef Flavor) und Haarmann und Reimer (BAYOPAL®).

Das Fleischaroma wird vorzugsweise in einer Menge von 5 % bis 20 %, bevorzugt 7 % bis 15 %, besonders bevorzugt 9 % bis 11 % eingesetzt. Die Prozentangaben sind dabei Gewichtsprozent der fertigen Tablette.

Zusätzlich zu den oben angegebenen Inhaltsstoffen können die erfindungsgemäßen Tabletten auch weitere übliche pharmazeutische Träger- und Hilfsstoffe enthalten.

Als Trägerstoffe seien genannt alle physiologisch verträglichen festen Inertstoffe. Alle solche dienen anorganische und organische Stoffe. Anorganische Stoffe sind z.B. Kochsalz, Carbonate wie Calciumcarbonat, Hydrogencarbonate, Aluminiumoxide, Kieselsäuren, Tonerden, gefälltes oder kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten Siliciumdioxid, insbesondere kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid, in Mengen von 0,05 bis 0,3 Gew. % insbesondere, 0,1 bis 0,2 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Organische Stoffe sind z.B. Zucker, Zellulose, Nahrungs- und Futtermittel wie Milchpulver, Tiermehle, Getreidemehle und -schrote, Stärken.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten Stärke, wie z. B. Maisstärke, als weiteren Trägerstoff, und zwar in Mengen von üblicherweise 10 bis 40 Gew. %, vorzugsweise 45 bis 30 Gew. %, besonders bevorzugt 18 bis 26 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Die Tabletten können weitere übliche pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten. Als solche seien beispielhaft genannt: Schmier- und Gleitmittel wie z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Bentonite; zerfallsfördernde Substanzen wie Stärke, quervernetzte Natrium-Carboxymethylcellulose oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon; Bindemittel wie z.B. Stärke, Gelatine, Celluloseether oder lineares Polyvinylpyrrolidon sowie Trockenbindemittel wie mikrokristalline Cellulose.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten ein Schmiermittel, insbesondere Magnesiumstearat, in Mengen von 0,4 bis 1,0 Gew. %, bevorzugt 0,5 bis 0,8 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen Tabletten ein Bindemittel, insbesondere ein Polyvinylpyrrolidon (z.B. Polyvidone), in Mengen von 1,5 bis 4 Gew. %, bevorzugt 2 bis 3 Gew. % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.

30 Die erfindungsgemäßen Tabletten lassen sich herstellen nach einem Verfahren, bei dem man

- (a) Enrofloxacin, Lactose, gegebenenfalls Fleischaroma sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe mischt,
- (b) die Mischung unter Zusatz von Wasser oder wässriger Lösungen weiterer Hilfsstoffe granuliert
- 5 (c) diese Mischung trocknet,
 - (d) nach Trocknung mikrokristalline Cellulose und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe sowie Fleischaroma, sofern dieses noch nicht in Schritt (a) zugegeben wurde, zusetzt,
 - (e) und die Mischung anschließend zu Tabletten verpresst.

In Schrift (a) wird als weiterer Hilfsstoff vorzugsweise Stärke, insbesondere Maisstärke zugesetzt.

Besonders günstig ist es hier nur einen Teil der insgesamt eingesetzten Stärkemenge zuzusetzen.

In Schritt (b) wird als weiterer Hilfsstoff vorzugsweise eine wässrige Polyvinylpyrrolidon-Lösung zugesetzt.

Bei der Trocknung in Schritt (c) erweist es sich als vorteilhaft eine Restfeuchte von unter 5 % vorzugsweise 1 bis 4 % (bestimmt als Trocknungsverlust) einzuhalten.

In Schritt (d) werden als weitere Hilfsmittel vorzugsweise Stärke, kolloidales Siliziumdioxid und Magnesiumstearat zugegeben. Sofern bereits ein Teil der Stärke in Schritt (a) zugesetzt wurde, wird in Schritt (d) der zweite Teil der Gesamtmenge zugemischt.

Das antibiotische Wirkungsspektrum von Enrofloxacin ist bekannt. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel eignen sich daher zur Prophylaxe und Behandlung entsprechender bakterieller Erkrankungen und Erkrankungen, die durch bakterienähnliche Organismen hervorgerufen werden. Die erfindungsgemäßen Mittel eignen sich generell zur Anwendung in der Tierhaltung und Tierzucht bei Nutz-, Zucht-, Zoo-, Labor-, Versuchs- und Hobbytieren. Vorzugsweise werden sie natürlich bei solchen Tieren eingesetzt, bei denen eine Verbesserung der Palatabilität durch den Fleischaromazusatz zu erwarten ist.

Zu den Nutz- und Zuchttieren gehören Säugetiere wie z.B. Rinder, Pferde, Schafe, Schweine, Ziegen, Kamele, Wasserbüffel, Esel, Kaninchen, Damwild, Rentiere, Pelztiere wie z.B. Nerze, Chinchilla, Waschbär.

Zu Labor- und Versuchstieren gehören Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Goldhamster, Hunde und Katzen.

10

15

Zu den Hobbytieren gehören Hunde und Katzen.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden besonders bevorzugt bei Hunden und Katzen, insbesondere Hunden eingesetzt.

Zu den bakteriellen Erkrankungen bei Tieren zählen z.B. Schweinedysenterie; Leptospirose bei Rind, Schwein, Pferd, Hund; Campylobacter-Enteritis beim Rind; Camylobacter-Abort bei Schaf und Schwein; Infektionen der Haut; Pyodermien beim Hund; Otitis externa; Mastitis des Rindes, der Schafe und der Ziege; Streptokokkenmastitis; Streptokokkeninfektion des Pferdes, beim Schwein und anderen Tierarten; Pneumokokkeninfektion des Kalbs, und bei anderen Tierarten; Malleus; Konjunktivitis; Enteritiden; Pneumonien; Brucellose bei Ring, Schaf, Schwein; Rhinitis atrophicans des Schweins; Salmonellose bei Rind, Pferd, Schaf, und anderen Tierarten; Septikämien; Escherichia coli Infektion beim Ferkel; Metritis-Mastitis-Agalaktic-(MMA)-Syndrom; Klebsiella Infektionen; Pseudotuberkulose; Infektiöse Pleuropneumonie; Primäre Pasteureliosen; Fohlenlähme; Nektrobazillose beim Rind und bei Haustieren; Leptospirose; Rotlauf des Schweins und anderen Tierarten, Listeriose; Milzbrand; Clostridiosen; Tetranusinfektionen, Botulismus; Infektionen mit Corynebacterium pyogenes; Tuberkulose beim Rind, Schwein, und anderen Tierarten; Paratuberkulose der Wiederkäuer; Nokardiose; Q-Fieber; Ornithose-Psittakose; Enzephalomycelitis, Mykoplasmose des Rindes und anderer Tiere, Enzootische Pneumonie der Schweine.

Die erfindungsgemäßen Tabletten haben eine vergleichsweise geringe Härte (z. B. hat die Tablette gemäß Beispiel (1) einen Durchmesser von 5 mm und eine Härte in der Größe von 20-30 N), dies ist bei Tabletten mit Aromazusatz ein bekanntes Problem. Überraschenderweise zeichnen sich die erfindungsgemäßen Tabletten durch eine im Vergleich zu ihrer geringen Härte relativ hohe Abriebfestigkeit aus, so dass sie in der Praxis gut einsetzbar sind. In den Arzneibüchern bzw. Pharmakopöen (z. B. Ph. Eur. oder USP) werden Testverfahren und Mindestanforderungen für die Abriebfestigkeit von Tabletten beschrieben.

<u>Beispiele</u>

Inhaltsstoffe	(1)	(2)	(3)	
	mg	· mg	mg	
Enrofloxacin	15,00	50,00	150,00	
Lactose-Monohydrat	17,80	23,60	100,40	
Maisstärke	15,20	22,40	86,10	
Mikrokristalline Cellulose	4,00	8,00	28,00	
Polyvidone	1,50	3,00	10,00	
Magnesiumstearat	0,40	0,80	2,80	
Wasserfreies kolloidales	0,10	0,20	0,70	
Siliziumdioxid				
Künstl. Rindfleischaroma, bestrahlt (irradiated artifi- cial beef flavor)	6,00	12,00	42,00	
Tablettengewicht	60,00	120,00	420,00	

15

Patentansprüche

- 1. Tabletten enthaltend:
 - 20 bis 45 Gew. % Enrofloxacin
 - 18 bis 35 Gew. % Lactose
- 5 bis 10 Gew. % Mikrokristalline Cellulose und
 - 5 bis 20 Gew. % Fleischaroma.
 - 2. Verfahren zur Herstellung der Tabletten gemäß Anspruch 1, bei dem man
 - (a) Enrofloxacin, Lactose, gegebenenfalls Fleischaroma sowie gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe mischt,
- 10 (b) die Mischung unter Zusatz von Wasser oder wässriger Lösungen weiterer Hilfsstoffe granuliert
 - (c) diese Mischung trocknet,
 - (d) nach Trocknung mikrokristalline Cellulose und gegebenenfalls weitere Hilfsstoffe sowie Fleischaroma, sofern dieses noch nicht in Schritt (a) zugegeben wurde, zusetzt,
 - (e) und die Mischung anschließend zu Tabletten verpresst.

Int al Application No Pour 2004/006370

A. CLASSIF	ICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7	A61K9/20		
	1		
	International Patent Classification (IPC) or to both national classification	ion and IPC	
B. FIELDS	SEARCHED cumentation searched (classification system followed by classification	- combain)	
IPC 7	A61K	n symbols)	
	A A A A A A A A A A A A A A A A A A A	to the standard to the standard	
Documentar	on searched other than minimum documentation to the extent that su	ch documents are included in the fields se	arched
Electronic da	ata base consulted during the International search (name of data base	e and, where practical, search terms used)	
EPO-In	ternal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSI	S. MEDLINE, CHEM ABS Da	ata
		,	
•			
C. DOCUME	NTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	vant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 808 076 A (KUHN MATTHIAS ET	AL)	1,2
	15 September 1998 (1998-09-15)		
	column 1, line 5 - line 32		•
	column 6; examples 1-3	`	
			1.0
Α	US 5 152 986 A (LANGE PETER M ET	AL)	1,2
	6 October 1992 (1992-10-06) column 2, line 48 - line 62		•
	column 8, line 12 - line 27; exam	nle 7	
!	·		
Α	WO 94/02144 A (BOOTS CO PLC ; BUS	SON	1,2
	MERVYN (GB); REES JOHN ANDREW (GB		
]	3 February 1994 (1994-02-03)		v
	page 10 - page 11; example 3	·	
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	•	
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	• •	
	·	. •	
Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	Y Patent family members are listed i	n annex.
Special ca	tegories of cited documents:	"T" later document published after the inte	reational filling date
"A" docum	ent defining the general state of the art which is not	or priority date and not in conflict with	the application but
consid	lered to be of particular relevance	cited to understand the principle or the invention	eory underlying the
"E" earlier of filling of	document but published on or after the international late	"X" document of particular relevance; the c cannot be considered novel or cannot	
"L" docume	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another	involve an inventive step when the do	
citatio	n or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an in	ventive step when the
	ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means	document is combined with one or moments, such combination being obvious	
"P" docum	ent published prior to the International filing date but han the priority date claimed	in the art. *&" document member of the same patent	family
			
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international sea	irch report
1	7 September 2004	30/09/2004	
	7 September 2004	30, 03, 2004	
Name and	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer	
	NL – 2280 HV Rijswijk		•
	Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Muller, S	
1			

IN LEDITALIONAL SEARCH REPORT

mation on patent family members

International Application No PC 1 7-2 2004/006370

·		 	1017-212	004/0003/0
Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 5808076	15-09-1998	DE	19633480 A1	26-02-1998
00 0000070	15 05 1550	AT	260657 T	15-03-2004
		ΑÜ	3942797 A	06-03-1998
		BR	9711338 A	17-08-1999
		CA	2263584 A1	26-02-1998
		CN	1228023 A ,B	08-09-1999
		DE	59711379 D1	08-04-2004
		DK	920317 T3	05-07-2004
		WO	9807428 A1	26-02-1998
		EP	0920317 A1	09-06-1999
		ES	2213829 T3	01-09-2004
		HK	1022435 A1	19-03-2004
		JP	2000516239 T	05-12-2000
	•	TW	518226 B	21-01-2003
			210220 B	
US 5152986	A 06-10-1992	DE	3719764 A1	22-12-1988
		AT	68694 T	15-11-1991
		AU	599239 B2	12-07-1990
		AU	1764388 A	15-12-1988
		BR	8802853 A	03-01-1989
		CA	1318078 C	18-05-1993
		CN	88103473 A ,B	28-12-1988
		CN	1108968 A ,B	27-09-1995
		CZ	8804096 A3	15-12-1994
		DD	271061 A5	23-08-1989
	•	DE	3865748 D1	28-11-1991
		DK	170573 B1	30-10-1995
	•	EP	0295495 A1	21-12-1988
•		ES	2040290 T3	01-04-1995
	•	, FI	882747 A ,B,	14-12-1988
	· · · · · ·	GR	3002988 T3	25-01-1993
•		HU	48234 A2	29-05-1989
•		IE	60209 B1 °	15-06-1994
		IL	86697 A	15-07-1992
·: ·		JP	1004625 A	09-01-1989
	M	JP	2572815 B2	16-01-1997
		. KR	9514238 B1	23-11-1995
•	•	MX	168987 B	16-06-1993
		NZ	224975 A	26-07-1990
		PL	273001 A1	24-07-1989
	•	PΤ	87647 A ,B	01-07-1988
		SK	409688 A3	09-07-1997
		SU	1828394 A3	15-07-1993
		ZA	8804154 A	29-03-1989
WO 9402144	A 03-02-1994	WO	9402144 A1	03-02-1994
		AU	2345192 A	14-02-1994
		EP	0651640 A1	10-05-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte " les Aktenzeichen
PC = 2004/006370

			1047 00037 0
A. KLASSIF IPK 7	TZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES A61K9/20		
Nach der Inte	ernationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klass	sifikation und der IPK	
B. RECHEF	CHIERTE GEBIETE		
Recherchier IPK 7	er Mindestprütstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbol A61K	e)	
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, sow	velt diese unter die recherchierten Gebi	ete fallen
	r Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Naternal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSI		
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	der in Betracht kommenden Telle	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 808 076 A (KUHN MATTHIAS ET 15. September 1998 (1998-09-15) Spalte 1, Zeile 5 - Zeile 32 Spalte 6; Beispiele 1-3	AL)	1,2
A	US 5 152 986 A (LANGE PETER M ET 6. Oktober 1992 (1992-10-06) Spalte 2, Zeile 48 - Zeile 62 Spalte 8, Zeile 12 - Zeile 27; Be		1,2
Α	WO 94/02144 A (BOOTS CO PLC; BUS MERVYN (GB); REES JOHN ANDREW (GB 3. Februar 1994 (1994-02-03) Seite 10 - Seite 11; Beispiel 3		1,2
-			•
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu	X Siehe Anhang Patentfamilie	·
Besondere A' Veröffe aber n E' älteres Anmel L' Veröffe schein andere soll od ausge 'O' Veröffe eine B 'P' Veröffe dem b	ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen dedatum veröffentlicht worden ist officiellen der die des veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft eren zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden eier die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt) ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht mitlichung, die vor den internationaten. Anmeldedatum aber nach	T* Spätere Veröffentlichung, die nach o oder dem Prioritätsdatum veröffent Anmeldung nicht kolildiert, sondern Erfindung zugrundellegenden Prinz Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Be kann allein autgrund dieser Veröffe	iicht worden ist und mit der nur zum Verständnis des der ips oder der ihr zugrundellegenden deutung; die beanspruchte Erfindung nitlichung nicht als neu oder auf etrachtet werden deutung; die beanspruchte Erfindung digkeit beruhend betrachtet mit einer oder mehreren anderen e in Verbindung gebracht wird und ann nahellegend ist ben Patentfamilie ist
	7. September 2004	30/09/2004	
Name und F	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL. – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Bevollmächtigter Bediensteter Muller, S	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichur

Internationales Aktenzeichen

PC.,.... 2004/006370

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5808076 A	15-09-1998	DE AU BR CA CN DE DK WO EP ES HK JP	19633480 A1 260657 T 3942797 A 9711338 A 2263584 A1 1228023 A ,B 59711379 D1 920317 T3 9807428 A1 0920317 A1 2213829 T3 1022435 A1 2000516239 T 518226 B	26-02-1998 15-03-2004 06-03-1998 17-08-1999 26-02-1998 08-09-1999 08-04-2004 05-07-2004 26-02-1998 09-06-1999 01-09-2004 19-03-2004 05-12-2000 21-01-2003
US 5152986 A	06-10-1992	DE AU AU BR CN CN CD DE DE ES GR	3719764 A1 68694 T 599239 B2 1764388 A 8802853 A 1318078 C 88103473 A ,B 1108968 A ,B 8804096 A3 271061 A5 3865748 D1 170573 B1 0295495 A1 2040290 T3 882747 A ,B,	22-12-1988 15-11-1991 12-07-1990 15-12-1988 03-01-1989 18-05-1993 28-12-1988 27-09-1995 15-12-1994 23-08-1989 28-11-1991 30-10-1995 21-12-1988 01-04-1995 14-12-1988 25-01-1993
		HU IE IL JP JP KR MX NZ PL PT SK SU ZA	48234 A2 60209 B1 . 86697 A 1004625 A 2572815 B2 9514238 B1 168987 B 224975 A 273001 A1 87647 A ,B 409688 A3 1828394 A3 8804154 A	29-05-1989 15-06-1994 15-07-1992 09-01-1989 16-01-1997 23-11-1995 16-06-1993 26-07-1990 24-07-1989 01-07-1988 09-07-1997 15-07-1993 29-03-1989
.WO 9402144 A	03-02-1994	WO AU EP	9402144 A1 2345192 A 0651640 A1	03-02-1994 14-02-1994 10-05-1995

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
□ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
□ FADED TEXT OR DRAWING
□ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
□ SKEWED/SLANTED IMAGES
□ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
□ GRAY SCALE DOCUMENTS
□ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
□ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

OTHER:

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.